

# Från foster till framtida hälsa

## MINIMAT-STUDIEN I BANGLADESH HAR HALVERAT DÖDLIGHETEN HOS SPÄDBARN OCH GETT BÄTTRE TILLVÄXT OCH METABOLA MARKÖRER

**Lars Åke Persson**, professor, London School of Hygiene & Tropical Medicine, med placering vid Ethiopian Public Health Institute, Addis Abeba, Etiopien; tidigare professor i internationell barnhälsa, Uppsala universitet, och chef för folkhälsoforskning vid International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka, Bangladesh  
 ● lars.persson@lshim.ac.uk

**Shams Arifeen**, MBBS, DrPH, professor, hedersdoktor, Uppsala universitet

**Anisur Rahman**, MBBS, PhD; de båda sistnämnda International Centre for Diarrhoeal Disease Research (icddr), Dhaka, Bangladesh

**Pernilla Svefors**, med dr

**Syed Moshfiqur Rahman**, MBBS, PhD

**Eva-Charlotte Ekström**, professor; de tre sistnämnda internationell mödra- och barnhälsovård, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Uppsala universitet

I Bangladesh, liksom i stora delar av södra Asien, börjar låg vikt och hämmad längdtillväxt i fosterlivet och fortsätter till vuxen ålder [1, 2]. Nutritionsbrist i början av livet ökar risken för död och sjuklighet och påverkar sjukdomsriskerna i vuxen ålder [3-5]. För att förebygga de negativa konsekvenserna av undernäring och ohälsa över generationerna behövs ett livscykel-perspektiv [6, 7].

De flesta studier av kosttillskott under graviditeten har genomförts från mitten eller slutet av graviditeten [8] och missat den första trimestern, då möjligheten att påverka fostrets utveckling är stor. Under tidig graviditet, och troligen även före konceptionen, behövs en balanserad diet med tillräckligt av både makro- och mikronäringsämnen för att säkerställa fostrets hälsa, utveckling och tillväxt liksom individens hälsa på sikt [9-12].

Järnbrist och lågt intag av andra mikronäringsämnen förekommer ofta samtidigt i låg- och medelinkomstländer. Därför utvecklades ett supplement med multipla mikronäringsämnen, inklusive järn och folsyra (MMS), för att utvärdera effekterna på anemi under graviditeten och barnets födelsevikt [13]. Få studier har undersökt möjligheten att förebygga kort- och långsiktiga effekter av nutritionsbrist redan i tidig graviditet [14].

Mot den bakgrunden planerades MINIMat-studien (Maternal and infant nutrition interventions in Matlab trial; ClinicalTrials.gov ISRCTN16581394). Hypotesen var att supplement med multipla mikronäringsämnen liksom inbjudan till dagliga kostsupplement tidigt under graviditeten (omkring graviditetsvecka 9) skulle förbättra kvinnans hemoglobinvärde i vecka 30, fostrets födelsevikt och spädbarnets överlevnad. Kombinationen av dessa interventioner antogs ytterligare förbättra dessa utfall i jämförelse med den rutinemässiga starten av kosttillskott enligt det nationella programmet (runt graviditetsvecka 20) och järn-folsyrasupplement.

Tidigt i planeringen av studien diskuterades en längre kohortuppföljning av barnen med bl a mätning av tillväxt, kognitiv utveckling, sjuklighet, blodtryck och metabola markörer. En beskrivning av MINIMat-

**TABELL 1.** Deltagande kvinnor vid studiestarten av MINIMat-studien 2001-2003, Bangladesh.

Karakteristik	Nivåer	Antal (procent)
● Ålder, år, n = 4 415	<20	711 (16)
	20-29	2 521 (57)
	>30	1 183 (27)
● Paritet, n = 4 416	Första	1 479 (33)
	Andra eller mer	2 937 (67)
● BMI, n = 4 424	<18,5	1 217 (27)
	18,5-24,9	2 946 (67)
	>25	261 (6)
● Utbildningsnivå, n = 4 431	Ingen skola	1 427 (32)
	1-4 år	479 (11)
	≥5 år	2 525 (57)
● Hushållsekonomi, n = 4 431	Överskott	1 199 (27)
	Jämvt	2 367 (53)
	Ibland brist	727 (16)
	Alltid brist	125 (3)
	Vet ej	11 (0,2)

kohorten är publicerad i International Journal of Epidemiology [15].

### Studien och dess deltagare

Deltagarna i MINIMat-studien rekryterades från Matlab söder om huvudstaden Dhaka. Där driver Interna-

### HUVUDBUDSKAP

- I Sydasiens är undernäring hos mödrar och barn vanligt, med ökad risk för framtida ohälsa.
- I MINIMat-studien i Bangladesh randomiserades 4 436 gravida kvinnor till olika tidpunkter för start av kostsupplementering och tillskott av multipla mikronäringsämnen eller järn-folsyra.
- Interventionerna halverade spädbarnsdödligheten och förbättrade barnens tillväxt och metabola markörer.
- Fortsatta uppföljningar har frågeställningar kring interventionerna under graviditet, annan tidig exponering och framtida hälsa.
- MINIMat leds av International Centre of Diarrhoeal Disease Research i Bangladesh och vid Uppsala universitet. Tjugo doktorsavhandlingar baserade på studien har försvarats, och mer än 100 vetenskapliga artiklar om studien har publicerats.

»Nutritionsbrist i början av livet ökar risken för död och sjuklighet och påverkar sjukdomsriskerna i vuxen ålder ...«

**TABELL 2.** Mätningar och insamlade data i MINIMat-studien, Bangladesh.

	Graviditet	Barnets ålder vid uppföljning					
		Födelse	0–24 mån	4,5 år	10 år	12–14 år	15 år
<b>Interventioner</b>							
● Kostsupplement	+						
● Mikronäringsämnen, supplement	+						
<b>Antropometri m m</b>							
● Gestationsålder (enligt senaste menstruation [LMP], ultraljud)	+						
● Moderns antropometri	+		+	+	+	+	
● Fostrets tillväxt (ultraljud)	+						
● Barnets antropometri		+	+	+	+	+	+
● Hudveck, kroppssammansättning				+	+	+	+
<b>Barnets utveckling</b>							
● Motorisk och kognitiv utveckling			+	+	+		
● Språkutveckling			+	+			
● Mamma–barninteraktion			+				
● IQ				+	+		
● Hemmiljö			+	+	+		
<b>Infektioner, immunfunktion</b>							
● Sjuklighet	+	+	+	+	+		
● Tymus storlek (ultraljud)			+				
<b>Mat, kostintag, uppfödning</b>							
● Livsmedelssäkerhet	+		+	+	+	+	+
● Kost	+			+	+		
● Kostens delar				+	+		+
● Amning		+	+				
<b>Reproduktion</b>							
● Utfall av tidigare graviditeter	+						
● Uppföljning till nästa graviditet			+	+			
<b>Sociala förhållanden</b>							
● Hushållets välstånd («asset score»)	+			+	+	+	
● Föräldrarnas utbildning	+						
● Föräldrarnas yrke	+			+	+		
● Föräldrarnas civilstånd							
● Våld mot kvinnor i familjen	+				+		
● Depression hos modern	+		+		+		
<b>Biomarkörer</b>							
● Hematologi	+		+	+	+		+
● Mikronäringsämnen	+		+	+	+		+
● Oxidativ stress	+						
● Toxisk påverkan (urin)	+		+	+	+		+
● Metabola markörer				+	+		+
● Blodtryck				+	+	+	+
● Salivkortisol	+		+				
● Lungfunktion							+
● Fysisk aktivitet och prestation							+

tional Centre for Diarrhoeal Disease Research (icddr,b) sedan mitten av 1960-talet ett hälsoövervakningssystem och hälso- och sjukvård för mödrar och barn. Lokala kvinnliga hälsoarbetare besöker hushållen varje månad och samlar in demografisk information och hälsodata från en befolkning på 220 000 invånare.

De deltagande gravida kvinnorna rekryterades från november 2001 till oktober 2003, vanligtvis i graviditetsvecka 8-9. När kvinnor rapporterade att deras menstruation var försenad inbjöds de till graviditetstest och datum för senaste menstruation registrerades.

Deltagarna randomiserades till sex grupper. En dubbelblindat distribuerad kapsel innehöll antingen 30 mg järn och 400 µg folsyra, 60 mg järn och 400 µg folsyra eller multipla mikronäringsämnen (MMS) med dagliga rekommenderade intag av 15 mikronäringsämnen inklusive 30 mg järn och 400 µg folsyra [16]. Detta kombinerades med ett kosttillskott baserat på lokala livsmedel (608 kcal 6 dagar per vecka), som randomiserades till en tidig inbjudan (omkring graviditetsvecka 9) eller programmets vanliga start (omkring graviditetsvecka 20).

De primära utfallen i studien var kvinnans hemoglobinvärde i graviditetsvecka 30, barnets födelsevikt, graviditetsvecka vid födelsen och spädbarnsdödlighet. Vid studiestarten vägde kvinnorna i tidig graviditet i genomsnitt 45 kg och var 150 cm långa (Tabell 1). En tredjedel hade inte haft någon skolgång, medan hälften hade grundskola eller mer [16].

Efter rekryteringen omkring graviditetsvecka 8 undersöktes kvinnorna i graviditetsvecka 9, 14, 19 och 30 med en rad mätningar och frågeformulär (Tabell 2). Barn och mödrar undersöktes vid födelsen, följt av månatliga kontakter under spädbarnsåret och därefter var tredje månad till 2 års ålder. Uppföljningar har sedan genomförts till 15 års ålder.

Totalt 4 436 gravida kvinnor randomiserades till de olika interventionerna. Dessa kvinnor (efter bortfall för viss utflyttning, missfall och dödfödda barn) födde 3 625 levande barn. Dessa barn har sedan följts av hälsoövervakningssystemet och MINIMats studieuppföljningar, som fortfarande pågår.

## Omfattande studie

MINIMat-kohorten finns inom hälsoövervakningssystemet i Matlab, vilket innebär att studiedata kan länkas till omfattande databaser över generationerna. De gravida kvinnorna följdes med bl a upprepade ultraljudsmätningar av fostrets tillväxt. Barnets tillväxt mättes vid födelsen och sedan vid upprepade tillfällen. Barnets amning, uppfödning och sjuklighet följdes under de 2 första åren (Tabell 2). Interaktionen mellan mamma och barn och barnets utveckling har bedömts. Ett flertal mätningar av sociala och ekonomiska förhållanden har utförts över tid, liksom upprepade mätningar av biomarkörer.

## Viktiga resultat

Den tidiga inbjudan till kosttillskott kombinerat med multipla mikronäringsämnen resulterade i en spädbarnsdödlighet på 17 per 100 levande födda i jämförelse med 44 per 100 levande födda när modern startade kosttillskottet enligt det nationella programmet och tog tillskott av järn och folsyra (hazardkvot 0,38; 95

## »Supplementeringen under graviditeten hade även effekter på metabola markörer vid 4,5 års ålder, vilket kan tyda på programmeringseffekter under fostertiden ...«

procents konfidensintervall 0,18-0,78) [16]. Mödrarnas hemoglobinvärde i vecka 30 var 115 g/l, utan skillnad mellan grupperna. Barnen vägde i genomsnitt 2 694 gram vid födelsen, även detta utan skillnad mellan interventionsgrupperna.

Interventionerna minskade skillnaden i barns överlevnad mellan sociala grupper [17] och var kostnadseffektiva [18]. Den tidiga inbjudan till kosttillskott reducerade förekomsten av kortväxthet (»stunting») 0-54 månader [19]. Supplementering med multipla mikronäringsämnen under graviditeten ökade dock proportionen barn med kortväxthet under samma period [19] - ett oönskat resultat som även reflekterades av motsvarande nivåer av IGF-1 (insulinlik tillväxtfaktor) [20].

Supplementeringen under graviditeten hade även effekter på metabola markörer vid 4,5 års ålder, vilket kan tyda på programmeringseffekter under fostertiden [20].

Ett stort antal publikationer har analyserat frågeställningar kring sociala förhållanden och barns utveckling. Exempelvis har delstudier visat på hälsoeffekter hos barn till mödrar som utsatts för våld i hemmet (tillväxt, sjuklighet och dödlighet). Analyser av toxisk påverkan har också genomförts; den i Bangladesh vanliga förekomsten av arsenik i dricksvatten har allvarliga effekter på barns hälsa, tillväxt och överlevnad.

MINIMat-studien har genererat mer än 100 vetenskapliga publikationer. En komplett publikationslista finns på [http://kbh.uu.se/forskning/international\\_barnhalsa\\_och\\_nutrition/huvudforskningsomraden-och-projekt/#anchor-724102](http://kbh.uu.se/forskning/international_barnhalsa_och_nutrition/huvudforskningsomraden-och-projekt/#anchor-724102)

## Ömsesidig kapacitetsuppbyggnad

MINIMat-studien initierades 2001 och pågår fortfarande. Studien har utvecklats till en omfattande

## »Fynden påvisar betydelsen av förbättrad nutrition i tidig graviditet i områden där undernäring hos mödrar och barn är vanlig och där mattillgången varierar med årstid.«

ömsesidig forskarskola för de deltagande forskarna och akademiska institutionerna i Bangladesh, Sverige, Storbritannien, USA och Japan. Vårdinstitutionen icddr,b i Bangladesh är världsledande i forskning kring fattigdomsrelaterade sjukdomar, och hälsoövervakningssystemet i Matlab har unika demografiska och hälsomässiga databaser som löper över mer än 50 år, snart fyra generationer. Hittills har 20 doktorsavhandlingar baserade på MINIMat-studien försvarats.

## Framtida betydelse

MINIMat-kohorten är rik på information från fosterliv till puberteten. Fynden påvisar betydelsen av förbättrad nutrition i tidig graviditet i områden där under-

näring hos mödrar och barn är vanlig och där mattillgången varierar med årstid. Fortfarande är detta fallet i stora delar av södra Asien och även i delar av Afrika söder om Sahara.

Ett förbättrat näringsintag i tidig graviditet kan förbättra barnets överlevnad och senare tillväxt. Kohorten erbjuder möjligheten att bedöma om interventionerna under graviditeten på sikt har effekter på sjukdomsrisk och reproduktion i vuxen ålder. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen. 2019;116:FL39*

## REFERENSER

- Victora CG, de Onis M, Hallal PC, et al. Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics*. 2010;125(3):e473-80.
- Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, et al. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol*. 2013;42(5):1340-55.
- Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child*. 1999;80(4):305-7.
- Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*. 2012;11:42.
- Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis*. 2010;1(1):6-18.
- Underwood BA. Health and nutrition in women, infants, and children: overview of the global situation and the Asian enigma. *Nutr Rev*. 2002;60(5 Pt 2):S7-13.
- Leroy JL, Ruel M, Habicht JP, et al. Linear growth deficit continues to accumulate beyond the first 1000 days in low- and middle-income countries: global evidence from 51 national surveys. *J Nutr*. 2014;144(9):1460-6.
- Imdad A, Yakoob MY, Bhutta ZA. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3):S4.
- Bukowski R, Smith GCS, Malone FD, et al. FASTER Research Consortium. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ*. 2007;334(7598):836.
- Merialdi M, Carroli G, Villar J, et al. Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of impaired fetal growth: an overview of randomized controlled trials. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1626-31S.
- Ramakrishnan U. Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):17-21.
- Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S77-82.
- Margetts BM, Fall CH, Ronsmans C, et al. Maternal Micronutrient Supplementation Study Group. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: review of methods and characteristics of studies included in the meta-analyses. *Food Nutr Bull*. 2009;30(4 Suppl):S517-26.
- Hanson M, Godfrey KM, Lillycrop KA, et al. Developmental plasticity and developmental origins of non-communicable disease: theoretical considerations and epigenetic mechanisms. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;106(1):272-80.
- Arifeen SE, Ekström EC, Frongillo EA, et al. Cohort profile: the maternal and infant nutrition interventions in the Matlab (MINIMat) cohort in Bangladesh. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1737-8e.
- Persson LÅ, Arifeen S, Ekström EC, et al. MINIMat Study Team. Effects of prenatal micronutrient and early food supplementation on maternal hemoglobin, birth weight, and infant mortality among children in Bangladesh. *JAMA*. 2012;307(19):2050-9.
- Shaheen R, Streatfield PK, Naved RT, et al. Equity in adherence to and effect of prenatal food and micronutrient supplementation on child mortality: results from the MINIMat randomized trial, Bangladesh. *BMC Public Health*. 2014;14:5.
- Shaheen R, Persson LÅ, Ahmed S, et al. Cost-effectiveness of invitation to food supplementation early in pregnancy combined with multiple micronutrients on infant survival: analysis of data from MINIMat randomized trial, Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:125.
- Khan AI, Kabir I, Ekström EC, et al. Effects of prenatal food and micronutrient supplementation on child growth from birth to 54 months of age: a randomized trial in Bangladesh. *Nutr J*. 2011;10:134.
- Ekström EC, Lindström E, Raqib R, et al. Effects of prenatal micronutrient and early food supplementation on metabolic status of the offspring at 4.5 years of age. The MINIMat randomized trial in rural Bangladesh. *Int J Epidemiol*. 2016;45(5):1656-67.

## SUMMARY

### The MINIMat study in Bangladesh: International research collaboration and research training with a perspective from foetus to future health

In South Asia, maternal and child undernutrition is common with consequences for short- and long-term health. In the MINIMat trial (Maternal and Infant Nutrition Interventions in Matlab) in Bangladesh 4436 pregnant women were allocated to early or later start of food supplements and different micronutrient alternatives. Children of mothers who received food supplementation from week 9 combined with multiple micronutrients showed a halved infant mortality rate. The early initiation of prenatal food supplementation reduced the risk of stunting up to five years and was associated with more favourable metabolic markers. The MINIMat study is run by icddr,b in Bangladesh and Uppsala University in collaboration with seven other universities. Twenty Ph.D. students have so far defended their theses and more than 100 scientific papers have been published.